

補助事業番号 2021M-145

補助事業名 2021年度 生活習慣病の早期発見に向けたセンシングプラットフォームの構築 補助事業

補助事業者名 加治佐 平

## 1 研究の概要

申請者は、高分子化学的手法により、ターゲット分子に合わせたセンシング基板設計を行い、電気化学デバイスおよび光学デバイスを用いて特異かつ高感度に検出してきた。新型コロナウイルスの早期発見を目指した診断医療機器の開発においては、近赤外光を光源とし、周波数ノイズを抑制した検出系を導入したSPR装置によって、1 fM～の抗原抗体反応の検出に成功している。また、金ナノ粒子と金基板との相互作用による光増強電場により、RNAのSPR検出において、高感度化および高分解能化への可能性を示唆している。以上の予備検討を受けて、本申請では、

- ・低濃度におけるさまざまな生活習慣病マーカーの微小変動を検出すること
  - ・これまで検出困難であった癌マーカーなど極微量な生活習慣病マーカーを検出すること
- を目的として、定量性およびその精度光増強効果の最適化を図るべく、金基板界面に金ナノ粒子を担持し、間隙に生じた光増強電場においてバイオマーカーを補足する化学修飾を施すことで、ターゲットに合わせた光学センシング基板を創出する。具体的な検討として、
- ・定量性を実現するマルチチャンネルSPR装置の構築
  - ・SPR×光増強による高感度センシング界面の創出
- によって、生活習慣病に関するバイオマーカーを低濃度で、高精度に定量することを目的とする。将来的には、健康診断を、簡便、血液一滴の血液サンプル、低コストにすることで、年に数回の一次予防診断に用いることで、生活習慣病の予防医療を達成する。

## 2 研究の目的と背景

生活習慣病は、国の死亡者数の半数以上の死因となっており、国の医療費の3割をも占める。超高齢化社会における健康寿命の延伸を目指すにあたり、健常者が生活習慣病の1次予防への意識を高め、行動変容を促していくことが、持続的な医療経済を実現する。そのためには、年に一回の健康診断から、簡便に、安く、短期間で数値の変動を知ることが重要である。その実現に向けて、従来の血液検査キットを、ワンステップ、非酵素、高分解能なものに置き換えていく必要がある。それには正常値の範囲内において、僅かな変動を計測するために、測定感度および分解能を既存の手法から飛躍的に上昇させなければならない。本申請では、癌、慢性腎臓病、糖尿病などの生活習慣病に関わるバイオマーカーをオーダーメイドに高感度定量するバイオセンシングプラットフォームを構築する。

持続的な医療、および生活習慣病マーカーの煩雑かつ高価な検出手法に関する背景を受けて、本申請では、「様々な生活習慣病マーカーを非生物・非標識・高分解能に定量することを目指し、各バイオマーカーに合わせたオーダーメイド界面を創出し、プラズモニクス技術によって高感度検

出]することを目的とする。

### 3 研究内容 <https://saheideiyo.wixsite.com/biosensing>

#### (1)生活習慣病予防に関わるバイオセンサの研究開発

生活習慣病を早期に発見し、予防するために、高感度バイオセンサの開発を行った。具体的には、電気化学および光学的なデバイスを用いた高感度化を目指し、測定系の構築と、検出チップにおける表面修飾について検討を行った。

電気化学計測系に関しては、小型チップを検出できる流路と、温度調節、そして電気化学計測装置を組み合わせた治具を作製し、組み上げた。

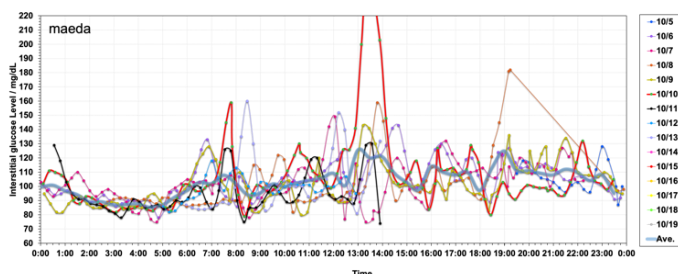
光学測定系については、外注業者と打ち合わせを重ね、小型化、マルチチャネル化、そして光学系について仕様決定と、試作を依頼する予定であった。

検出チップの表面修飾については、これまでの研究において検討を重ねてきたグルコース検出チップをベースとして、化学修飾化合物の工夫を検討した。また、新たな生活習慣病バイオマーカーとして、精神疾患に関わるアドレナリンやドーパミンの高感度検出を目指した検出チップの創製を目指し、化学的な表面修飾を試行した。



#### (2)センシングデータ解析による傷病予測を目指したデータ収集と解析

研究開発によって得られるバイオセンシングデータは、ノイズなどの外的要因により、判別困難な場合が多い。そこで、データ解析による判別精度の向上、予測可能性へ向け、既存のバイオセンシングデータを収集し、そのデータからの解析プラットフォームの構築を目指して研究を行った。具体的には、持続的グルコースモニタリング装置 (CGM) を用いて、アスリートや、精神疾患経験者の時系列グルコース値を収集し、交感神経活動との相関関係を明らかにしている。そこから、アスリートとしてのエネルギー消費や、自律神経バランスの乱れ予測に関するプログラムの構築を行った。



#### 4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

##### ① 生活習慣病予防に関わるバイオセンサの研究開発

今年度は、グルコースをターゲットとした糖尿病予防を目的としたセンサに関する研究であったが、表面修飾技術をターゲット分子に合わせて改変することで、様々な生活習慣病を、高感度かつ特異的に検出するプラットフォーム技術となる可能性が示唆され、今後、広く生活習慣病予防に関わるバイオセンサへの展開が期待される。

##### ② センシングデータ解析による傷病予測を目指したデータ収集と解析

これまで、メンタルを可視化するバイオマーカーは、直接検出が困難であった。しかしながら、今年度の検討において、グルコース値というバイオマーカーを、データ変換・分析によってメンタルの可視化に有用である可能性を示唆した。このことから、過度の緊張や興奮状態を経験するトップアスリートから蓄積したデータと、学習モデルを用いて、一般人への応用展開が考えられる。それによって、メンタルヘルスの維持、もしくは、自律神経バランスの乱れを早期発見する技術につながる可能性があり、精神疾患予防への応用展開できると考えられる。

#### 5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

バイオセンシングプラットフォーム技術の研究開発において、今回の研究は、基礎技術の確立において、重要な部分を占める。また、センシングデータの統計的解析、情報工学的なアプローチによって、バイオセンシング長年の課題であったノイズによる信号の判別の困難さ、また、予測という新しい分野について、検討を開始することができた。

#### 6 本研究にかかわる知財・発表論文等

1. **Taira Kajisa\***, Shota Hosoyamada “Mesoporous Silica-Based Metal Oxide Electrode for a Nonenzymatic Glucose Sensor at a Physiological pH” *Langmuir* 37, 13559–13566 (2021).
2. Taka-aki Yano, Taira Kajisa, Masayuki Ono, Yoshiya Miyasaka, Yuichi Hasegawa, Atsushi Saito, Kunihiro Otsuka, Ayuko Sakane, Takuya Sasaki, Koji Yasutomo, Rina Hamajima, Yuta Kanai, Takeshi Kobayashi, Yoshiharu Matsuura, Makoto Itonaga, and Takeshi Yasui, “Ultrasensitive detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein using large gold nanoparticle-enhanced surface plasmon resonance” *Science Reports*, 12, 1060 (2022)

3. Hidenori Koresawa, Kota Seki, Eiji Hase, Yu Tokizane, Takeo Minamikawa, Taka-aki Yano, **Taira Kajisa**, and Takeshi Yasui, "Beam-angle-scanning surface plasmon resonance sensor for rapid, high-precision sensing of refractive index and bio-molecules," Opt. Continuum, Vol. 1, Issue 3, pp. 565-574 (2022)
4. NumberDo 3月号 (2022) p25-28, 「東洋大学 血糖値でメンタルを読む」

#### 7 補助事業に係る成果物

(1)補助事業により作成したもの

センシングデータリアルタイム可視化ソフトウェアのプロトタイプ

(2)(1)以外で当事業において作成したもの

#### 8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名: 東洋大学(トウヨウダイガク)

住 所: 〒350-8585

埼玉県川越市鯨井2100

担 当 者: 加治佐 平(カジサ タイラ)

担 当 部 署: 大学院学際・融合科学研究科(ダイガクインガクサイユウゴウカガクケンキュウカ)

E - m a i l: kajisa@toyo.jp

U R L: <https://saheideiyo.wixsite.com/biosensing>